

chj

CONTRIBUTION

A

L'ÉTUDE DU JABORANDI

MÉDICAMENT SUDORIFIQUE ET SIALAGOGUE

PAR

H. PILICIER, D'YVERDON

interne à l'Hôpital cantonal de Genève.

— 50750E —

DISSERTATION INAUGURALE

présentée

à la Faculté de Médecine de Berne et agréée par cette Faculté sur le rapport
de M. le professeur H. QUINCKE.

Berne, juillet 1875.

Le doyen : Prof. Dr KOCHER.

LAUSANNE

Imprimerie L. CORBAZ et Comp.

—
1875

CONTRIBUTION

A

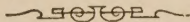
L'ÉTUDE DU JABORANDI

MÉDICAMENT SUDORIFIQUE ET SIALAGOGUE

PAR

H. PILICIER, D'YVERDON

interne à l'Hôpital cantonal de Genève.



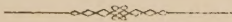
DISSERTATION INAUGURALE

présentée

à la Faculté de Médecine de Berne et agréée par cette Faculté sur le rapport
de M. le professeur H. QUINCKE.

Berne, juillet 1875.

Le doyen : Prof. Dr KOCHER.



LAUSANNE

Imprimerie L. CORBAZ et Comp.

—
1875

A MON MAITRE
M. LE PROFESSEUR Dr H. QUINCKE

A MES AMIS
Dr PAUL DUBOIS
INTERNE A L'HOPITAL DE L'ISLE A BERNE

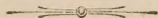
Dr CHARLES SALOZ
INTERNE A L'HOPITAL CANTONAL DE GENÈVE

CONTRIBUTION

A

L'ÉTUDE DU JABORANDI

médicament sudorifique et sialagogue.



Au mois de novembre 1873, M. le Dr Coutinho, de Pernambuco, apportait du Brésil à Paris, une plante, dont les remarquables propriétés semblaient devoir combler une lacune de notre arsenal thérapeutique.

Le jaborandi, dont l'action sur la sécrétion sudorale et salivaire avait déjà été mise à profit dans la pratique privée du Dr Coutinho, fut soumis, dans le service de M. Gubler à l'hôpital Beaujon, à une série d'expériences à la suite desquelles celui-ci s'exprime en ces termes : « Ce médicament, essayé déjà un grand nombre de fois dans mon service, s'est toujours montré un puissant diaphorétique et un sialagogue incomparable. » (Journal de thérapeutique du 10 mars 1874.)

Ce n'est qu'au mois de février 1875 qu'une publication du Dr Franz Riegel, de Cologne (Berliner Klinische Wochenschrift n° 6 et 7. 1875) attira l'attention des cliniciens allemands sur ce nouveau médicament. Dès lors de nombreuses expériences ont été faites de tous côtés, particulièrement à Paris dans le laboratoire de M. Vulpian. (Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie). En Angleterre par MM. les Drs Sydney Rieger et Alfred P. Could (The Lancet, vol. I, n° 5, 1875) et dans plusieurs cliniques allemandes, à Berlin dans celle du professeur Frerichs par Robert Lohrisch (Berliner Klinische Wochenschrift, n° 18 du

3 mai 1875), et dans le service du professeur Leube à Erlangen par le Dr Franz Pezold (Berl. Klin. Wochen. loc. cit.). Quelques essais du Dr Ehme dans le service de M. Fiedler à l'hôpital de Dresde ont été publiés dans le Handelsbericht du mois d'avril de la maison Gehe et Comp^e.

Peu de temps après la publication de Riegel, M. le professeur Dr H. Quincke nous proposa ce sujet de travail, mit obligeamment à notre disposition les malades de son service et n'a pas cessé de nous diriger de ses savants conseils. Qu'il nous permette de lui témoigner ici toute notre reconnaissance.

La plante, apportée par le Dr Coutinho, a été reconnue par le professeur Baillon, identique au *Pilocarpus pinnatus* (Rutacées). Cependant quelques doutes se sont élevés à ce sujet, car la plante à déterminer n'était pas complète. Du reste le nom de jaborandi est donné au Brésil à plusieurs plantes, possédant des propriétés analogues, appartenant à différentes familles (Pharmaceutisches Handelsblatt, supplément der Pharm. Zeitung n° 30 du 17 février 1875), ce qui explique comment plusieurs espèces de jaborandi sont actuellement dans le commerce (loc. cit.)

Le jaborandi dont nous nous sommes servi vient de la droguerie Rogues à Paris. Les feuilles, encore attenantes aux branches, sont opposées, ont une forme ovale, allongée, mesurant jusqu'à 0,15 m. de long sur 0,05 de large, entières, lisses, à nervation pennée, ressemblant un peu aux feuilles du *laurus nobilis*. Elles laissent voir par transparence une quantité de petites glandes renfermant une huile essentielle, qui, d'après les recherches du Dr Coudereau, est inactive. Elles répandent, quand on les froisse entre les doigts, une odeur aromatique qui nous a rappelé celle des baies de genièvre fraîches. Mâchées, elles laissent sur la langue un goût piquant, excitant la sécrétion salivaire. Quelques essais ont été faits avec des feuilles concassées fournies par la maison Gehe et Comp^e, et leurs propriétés ne nous ont pas paru différentes.

Le principe actif de la plante paraît être un alcaloïde, isolé par MM. Byasson et Hardy (*Gaz. hebdomadaire*, n° 11 du 12 mars 1875), lequel, introduit par voie intraveineuse, aurait produit de la salivation chez un chien. M. Hardy a présenté à la société de biologie des échantillons de sels de cet alcaloïde qu'il nomme pilocarpine. Il a obtenu un chlorhydrate et un chlorure double

d'or et de pilocarpine (*Gaz. hebdom.*, n° 20 du 14 mai 1875). Cependant l'existence de cet alcaloïde, contestée par M. Rabuteau, a besoin d'être confirmée.

Le Dr Laborde (*Tribune médicale*, page 339, 1875) prépara de l'eau distillée de jaborandi à odeur fortement aromatique, déjà reconnue inactive par Rabuteau, une infusion aqueuse, et une solution alcoolique de $\frac{10}{125}$. Il donna à trois chiens de poids égal à chacun 25,00 grammes de ces trois préparations et n'obtint les effets de la plante qu'avec l'infusion aqueuse. Des essais répétés le conduisirent aux mêmes résultats.

Avant d'avoir connaissance de la communication précédente, nous avons fait une expérience qui concorde avec celles du Dr Laborde. Nous ingérâmes dans l'estomac de deux lapins d'égale taille une solution alcoolique de 4.00 grammes de jaborandi pour 80,00 d'alcool, évaporée jusqu'à quelques centimètres cubes et mélangée à 70 c. m. cub. d'eau, formant un liquide trouble, verdâtre; et une infusion aqueuse préparée avec les feuilles ayant macéré dans l'alcool; chez le second lapin seul se présentèrent les phénomènes qui caractérisent l'ingestion du jaborandi.

Non-seulement le principe actif est soluble dans l'eau, mais il reste en solution dans une infusion concentrée au bain-marie, comme le prouvent nos expériences sur les animaux et le fait que M. Beaumetz a obtenu les effets physiologiques du jaborandi chez un malade avec une infusion de 4.00 grammes réduite à 1,00 et administrée en injection sous-cutanée (*Gaz. hebdom.* n° 14, 2 avril 1875).

La substance active de la plante est renfermée dans les feuilles et l'écorce. Le bois est complètement inactif. Une infusion des racines a été administrée sans résultats par MM. Rieger et Could, ce que confirment les expériences de Galippe et Rochefontaine. Les fleurs n'ont pas encore été essayées.

Après ce court aperçu sur la littérature et l'histoire de la plante, nous passons directement au récit de nos expériences.

Nos observations sur l'homme, au nombre de vingt, ont été faites sur des individus d'âges très divers, sains ou légèrement indisposés et chez d'autres affectés de maladies variées, telles que : épanchements pleurétiques, pneumonie croupale, rhumatisme articulaire aigu, néphrite dans ses différentes formes, dia-

bête sucré, etc. Nous ne pensons pas qu'il soit nécessaire de reproduire au long le protocole de nos observations, surtout puisque les essais d'autres observateurs sont déjà assez nombreux.

Nous nous sommes servi généralement de 4,00, trois fois de 5,00 et 6,00 grammes de feuilles séchées et pulvérisées, infusées environ 20 minutes dans 150 à 200 grammes d'eau bouillante. L'infusion passée à travers un linge, était bue par le patient en une fois, tiède ou froide; dans un cas nous avons administré l'infusion avec succès en lavement. Le patient, toujours au lit, n'était pas plus couvert que d'habitude, il avait souvent la poitrine découverte et les bras libres. Le thermomètre placé dans l'aisselle, quelquefois aussi dans le rectum, était laissé en place, autant que possible, pendant toute l'observation de 2 à 3 heures de durée.

L'ingestion du jaborandi a été suivie environ dix minutes, quelquefois déjà quelques minutes après, d'un sentiment de chaleur généralement plus prononcé à la face qui présentait souvent une rougeur plus ou moins intense, puis peu après d'une salivation variant d'intensité et de durée, enfin de sudation apparaissant quelquefois en même temps, rarement avant, le plus souvent quelques minutes après l'apparition de la sécrétion salivaire.

La sécrétion sudorale a toujours été moins considérable que celle de la salive. Trois fois elle a manqué entièrement, chez une petite fille atteinte de dégénérescence amyloïde du foie avec ascite, œdème, et albumine dans l'urine; et à deux reprises chez un diabétique, à peau il est vrai très sèche et atteint d'ichthyose. Dans un certain nombre des cas elle a été très peu considérable, dans le plus petit nombre assez forte pour mouiller les draps du lit et obliger le patient à changer de linge. Chez plusieurs sujets, enveloppés dans une grande toile cirée, nous n'avons pu recueillir que quelques centimètres cubes de sueur. La réaction de la sueur, d'acide qu'elle était au début, devenait peu à peu neutre ou même légèrement alcaline. Les premières gouttes de sueur ont apparu généralement à la racine des cheveux et autour du nez, quelquefois sur la poitrine, puis au côté interne des jambes, à la partie antérieure des avant-bras. La production de sueur a duré en moyenne 1 heure 15 à 1 heure 30 minutes et rarement 2 heures. La limite de la sudation est du

reste difficile à fixer, car la moiteur des parties couvertes persiste encore longtemps après la cessation de la sécrétion sudorale.

Nos résultats sur cet effet physiologique du jaborandi concordent avec ceux des auteurs allemands, Lohrisch, Pezold et Fiedler, mais sont beaucoup moins favorables que ceux de Riegel et surtout de Gubler. D'où proviennent ces différences, la divergence des résultats obtenus tient-elle à ce que la feuille employée par les expérimentateurs ne provenait pas toujours de la même espèce végétale? Jusqu'à présent il ne paraît pas possible de fixer un arrêt définitif touchant l'action du jaborandi sur la sécrétion sudorale; de plus nombreuses observations et surtout une détermination plus exacte de la plante employée nous paraissent nécessaires. D'après Rieger et Could (loc. cit.) l'action du jaborandi sur la sécrétion sudorale fait très souvent défaut chez les enfants; sur 17 observations ils l'ont notée 2 fois considérable, 8 fois très peu marquée et 7 fois elle a manqué complètement.

La sécrétion salivaire n'a manqué que chez la petite fille précédemment citée. Chez tous les autres sujets elle n'est apparue le plus souvent qu'après 10 à 15 minutes, quelquefois plus tard, 20 à 30 minutes, pour durer en moyenne 2 heures à 2 heures et demie, et même 3 heures, plus rarement seulement 1 $\frac{1}{2}$ heure.

Constamment la salivation a duré plus longtemps que la sueur; elle a presque toujours été assez abondante pour que le patient s'en plaigne. Les quantités recueillies ont été une seule fois seulement 80 c. m. cubes; le plus souvent 220 à 650 c. m. cubes, d'un poids spécifique de 1002-1004. Transparente, filante, contenant peu d'éléments morphologiques, de réaction alcaline transformant rapidement l'amidon en sucre; n'offrant pas la réaction caractéristique du sulfocyanure de potassium. Trois déterminations quantitatives du résidu solide de la salive après évaporation nous ont donné:

Dans un premier cas où, chez une femme atteinte de néphrite-amyoïde 650 c. m. cub. avaient été recueillis, nous trouvâmes pour 50 c. m. cub. = 0,021 grammes de résidu solide ou 0,42 pour mille, ce qui est un chiffre bien au-dessous des analyses de Bidder et Schmidt, qui donnent pour la salive normale 4,84 $\frac{1}{100}$ de substances solides.

Dans un deuxième cas, 440 c. m. cub. ont donné pour 50 c.

m. cub. un résidu pesant 0,345 grammes ou 6,90 ‰, chiffre supérieur à celui de la salive normale.

Enfin, dans la troisième analyse, 360 c. m. cub. ayant été recueillis, 50 c. m. cub. ont donné 0,310 grammes ou 6,20 ‰.

La température de l'aisselle et du rectum a été soumise à des variations peu régulières. Dans plus de la moitié des cas il y a eu pendant la première demi-heure une hausse de 0,2 à 0,5 degré centigr. atteignant même 0,8 à 1,0 degré. Cette dernière élévation s'est montrée dans les cas chez lesquels le jaborandi n'a pas produit d'effet sudorifique (voyez plus haut). Pendant les 2 ou 3 heures suivantes la colonne thermométrique s'est abaissée de 0,3 jusqu'à 1,0 degré au-dessous de la température qui précédait l'ingestion. L'abaissement de 1,0 degré était accompagné d'un état nauséeux suivi de vomissements plus ou moins violents. Dans l'autre moitié des cas la température est tombée dès le commencement sans qu'il y ait eu une hausse préalable; là aussi l'abaissement a atteint 0,2-0,5 et jusqu'à 1,0 degré quand l'état nauséeux était très prononcé. La température du rectum est descendue de 0,3 à 0,5, restant ordinairement stationnaire pendant la hausse axillaire du début.

Dans un cas un thermomètre, placé dans la bouche, a accusé une augmentation de 0,1 pendant que la température de l'aisselle restait la même.

La plupart des observateurs ont vu des changements de température analogues, sauf Lohrlich qui n'a noté que des oscillations ne dépassant pas 0,4°. Ce dernier, au moyen d'aiguilles thermo-électriques, a montré que la température des parties superficielles de la peau ne varie pas d'une manière sensible, pendant la période de sécrétion sudorale.

Les changements du pouls ont été plus constants et plus réguliers que les variations thermiques. Dans presque tous les cas la fréquence du pouls s'est élevée dans les 10 à 20 premières minutes après l'ingestion de 8-20, dans quelques cas de 24, 28 et même 36, deux fois seulement de 4 pulsations dans une minute, ensuite la fréquence a diminué, de telle façon cependant que le pouls n'a pas repris son rythme primitif, mais est resté un peu plus fréquent qu'avant l'expérience. Dans quelques cas où le pouls avait une accélération pathologique il s'est présenté, comme résultat final, un ralentissement relativement au rythme primitif.

La respiration n'a pas offert de variations constantes; dans le plus grand nombre des cas elle n'a pas changé; quelquefois il y a eu une légère augmentation de fréquence et elle nous a paru parfois devenir plus profonde.

A ces effets, dont la portée thérapeutique ne peut encore être évaluée, mais nous paraît certainement moins considérable que l'avaient fait espérer les essais de Gubler et de Riegel, se joignent souvent des complications très désagréables pour le malade.

L'ingestion du jaborandi est souvent accompagnée d'un état nauséux de plus ou moins longue durée, commençant généralement une demie ou une heure après l'administration du médicament, pour aboutir souvent à des vomissements quelquefois très violents. Des 20 patients observés, quatre furent affectés de violents vomissements, quatre de vomissements moins intenses et huit d'un état nauséux plus ou moins prononcé, d'une durée variable, une heure en moyenne et accompagné de pâleur de la face.

Si nous comparons sur ce point nos résultats aux expériences publiées jusqu'à présent, nous trouvons dans le travail de Lohrlich, sur 30 observations, 9 fois des vomissements et 17 du malaise. Pezold a noté 7 fois des vomissements sur 17. Fiedler 2 fois sur 15 et 10 fois un état nauséux. A. Robin (*Gaz. hebdom.* n° 11 du 12 mars 1875) rapporte qu'il a vu 38 fois des vomissements sur 90 observations; dans celles de Riegel, au nombre de dix, ils sont notés 2 fois, ce qui nous donne pour une moyenne de 181 observations 66 fois des vomissements, soit environ dans un tiers de cas, et presque toujours un état nauséux plus ou moins prononcé.

Nous avons noté 6 fois un besoin d'uriner, parfois accompagné de picotement à la région sous-pubienne. Rieger et Could attribuent cette fréquence de miction à une contraction des muscles de la vessie, ce que semblent confirmer nos expériences sur le chien.

Trois fois nous avons vu nettement une légère hypersécrétion des larmes, une fois une très forte augmentation de la sécrétion bronchique, forçant le malade, affecté d'un léger catarrhe, à une expectoration continuelle et très pénible; plusieurs malades nous ont offert cette même hypersécrétion, mais moins clairement. Une fois le patient s'est plaint d'être contraint à se mouvoir plus fréquemment qu'à l'ordinaire.

Dans un seul cas un malade s'est plaint d'avoir un léger nuage devant les yeux, tandis que d'autres observateurs ont vu plus fréquemment des troubles du côté de la vision.

Rieger, Martin et Sawyer (*British Med. Journal* du 6 février 1875) ont observé que, sans changement de la pupille, la vision des objets éloignés devient indistincte, pendant l'action du jaborandi, tandis que la vision des objets rapprochés reste normale, qu'il y a par conséquent un spasme d'accommodation.

L'instillation directe de l'infusion du jaborandi dans l'œil produit d'après Tweedy (*The Lancet loc. cit.*) :

- 1° Un rétrécissement de la pupille;
- 2° Un faible spasme de l'accommodation;
- 3° Une légère diminution de la sensibilité rétinienne.

Enfin, pour être complet, signalons une tendance prononcée au sommeil dans deux de nos observations et dans trois autres une soif assez intense.

Rieger et Could ont remarqué en outre une augmentation de la sécrétion lactée sous l'influence du jaborandi.

Expériences sur les animaux. — Tels sont les résultats de nos expériences sur l'homme; nous avons pensé qu'il serait intéressant, pour les compléter, d'instituer quelques essais sur différents animaux.

Nos expériences ont été faites sur le chien et sur le lapin, quelques-unes sur le chat et la grenouille.

Nous nous sommes servi d'une infusion aqueuse de feuilles de jaborandi, tantôt simplement filtrée, ou évaporée au bain-marie, ce qui nous permettait, avec un volume beaucoup plus petit de la substance administrée, d'obtenir des effets physiologiques plus intenses. Le médicament était introduit soit directement dans l'estomac au moyen de la sonde, soit en injection sous-cutanée ou intra-veineuse, dans la jugulaire externe chez le lapin et le chat, dans la veine pédieuse chez le chien. Les résultats obtenus par ces différents modes d'administration n'ont différé que par la promptitude et l'intensité des effets.

Chez le lapin, plus de 20 essais nous ont montré que l'administration du jaborandi est toujours suivie d'une salivation abondante, commençant 5-10 min. après l'ingestion dans l'estomac, et presque immédiatement après dans l'injection intra-veineuse. Elle varie d'intensité et de durée, en moyenne de 3-4

heures, suivant la dose, mais n'augmente pas en proportion de celle-ci, de telle sorte, qu'après une forte dose elle n'est pas beaucoup plus intense qu'après des doses moyennes. Nous avons recueilli deux fois environ 40 c. m. cub. de salive en deux heures; elle est claire et filante, transforme très rapidement l'amidon en sucre. La sécrétion salivaire est empêchée, comme chez le chien, ou immédiatement arrêtée par une injection d'atropine.

Très souvent on observe aussi une hypersécrétion des larmes, et huit fois, peu de temps après l'injection intra-veineuse de doses diverses de jaborandi, nous avons vu apparaître, à l'angle interne de l'œil, une goutte d'un liquide blanc, semblable à du lait, d'un goût salé, offrant sous le microscope une véritable émulsion de graisse, provenant de la glande de Harder située au côté interne de l'œil derrière la membrane clignotante.

Constamment l'administration du jaborandi a été suivie d'une défécation abondante, presque instantanée après l'injection intra-veineuse. Les selles devenaient moins consistantes et étaient souvent mélangées à un mucus transparent, alcalin, résultant peut-être d'une hypersécrétion des glandes intestinales.

Chez un lapin, dont la cavité abdominale avait été ouverte, nous avons vu une notable augmentation des mouvements péristaltiques après une injection intra-veineuse de $1\frac{5}{20}$, qui diminuèrent d'intensité et cessèrent après une injection sous-cutanée d'atropine.

Nos expériences ne nous ont rien appris sur la sécrétion urinaire.

L'action sur le cœur, chez les lapins, est très inégale et peu marquée. Dans quelques cas après l'administration de doses faibles ou moyennes (de 2-8 grammes), il y a eu une accélération des battements. Après de plus fortes doses (10 à 20 grammes), nous avons noté une diminution temporaire des battements à laquelle a succédé, après environ une heure, une accélération de l'action du cœur.

L'observation des vaisseaux de l'oreille nous a conduit à un résultat négatif. Il ne nous a pas été possible d'y voir une dilatation ou un rétrécissement sensible, même après de fortes doses.

La pupille ne nous a pas non plus paru influencée par l'action du jaborandi; cependant après l'injection de 12-15 grammes dans une veine, nous avons remarqué parfois un rétrécissement passager. L'instillation d'une goutte d'infusion concentrée dans l'œil

produit un rétrécissement de la pupille, mais beaucoup moins complet et plus lent que chez le chien.

La température est sujette à des variations assez régulières. Dans trois cas d'ingestion de 8,00 à 20,00 grammes de jaborandi dans l'estomac nous l'avons vue, dans l'oreille et le rectum, baisser de 2°-4° pour revenir au bout de 3 heures à la température normale. Après les injections intra-veineuse de 2-20 grammes nous avons observé le même abaissement. Ici nous devons faire remarquer une légère cause d'erreur, provenant de la quantité d'eau introduite dans la circulation. Cette quantité d'eau distillée, injectée dans une veine, a produit un abaissement de 0,8°, mais qui n'a duré qu'une heure.

Dans un cas, auquel nous ne pouvons accorder une grande valeur, puisque chez d'autres les mêmes doses n'ont pas reproduit ces phénomènes, nous avons observé après l'injection d'une infusion de $^{12}_{23}$ dans la jugulaire externe, une décroissance graduelle de la température qui a atteint 24° c. avant la mort survenue environ 13 heures après. Pendant tout ce temps, le lapin, couché sur le flanc, était agité de mouvements convulsifs. Le poulx, primitivement de 120, était de 80, quatre heures après. Une injection sous-cutanée de 0,005 d'atropine le fit presque aussitôt remonter à 144 battements par minute, pour diminuer ensuite peu à peu de fréquence et aller en diminuant jusqu'à la mort.

Presque toujours nous avons remarqué un tremblement plus ou moins prononcé après l'injection, même de petites doses du médicament. A la suite de plus fortes doses il s'est produit des mouvements convulsifs passagers et une difficulté des mouvements, durant un temps variable, en moyenne une heure.

Chez le chien des doses de 1,0 à 4,0 grammes ont produit les effets suivants :

Un temps variable après l'introduction dans l'estomac, 10-15 minutes en moyenne, plus rapidement après une injection sous-cutanée et instantanément après l'injection intra-veineuse, il s'est manifesté une salivation abondante, précédée de mouvements de déglutition. La salive s'écoule abondamment de la gueule; elle est transparente, filante, ne transformant pas ou très lentement l'amidon en sucre. Cette salivation dure 2-4 heures, et même davantage. En même temps on observe presque toujours une hypersécrétion très marquée de la glande lacry-

male. Quelquefois, avant la salivation, apparaissent des vomissements très violents qui se répètent un grand nombre de fois dans le courant de la première heure pour faire place à des vomituritions et des régurgitations fréquentes. Ces vomissements n'ont manqué dans aucun cas, que le chien fût à jeun ou qu'il eût mangé auparavant.

On observe, en outre, une augmentation des mouvements péristaltiques, accompagnée de selles diarrhéiques très abondantes, faisant bientôt place à un ténésme violent. Le chien essaye en vain la défécation, ses efforts n'aboutissent qu'à l'expulsion d'une très petite quantité de matières fécales. Cet état dure de une à deux heures; l'animal urine très fréquemment, mais chaque fois la quantité d'urine est très peu considérable, quelquefois il semble faire des efforts inutiles de miction, ce qui nous paraît, en tenant compte du fait qu'à l'autopsie des chiens empoisonnés on trouve toujours la vessie contractée, confirmer l'hypothèse de Rieger et Could qui attribuent la fréquence des besoins d'uriner chez l'homme à une contraction des muscles de la vessie.

Nous n'avons remarqué aucun effet sur la pupille à ces doses.

L'effet du jaborandi sur l'action du cœur est peu marqué. Après une injection intra-veineuse de 3,0 grammes, nous avons observé une diminution jusqu'à 84 des battements du cœur, auparavant très fréquents, ralentissement qui ne tarda pas à être suivi d'une augmentation de fréquence.

Chez quatre chiens, narcotisés par une injection intra-veineuse de 0,03 de morphine, la pression sanguine moyenne dans la carotide, mesurée avec le kymographion de Ludwig, est restée sensiblement la même après l'injection intra-veineuse de 3,0, 4,0 et 10,0 grammes de jaborandi. Des modifications plus considérables se sont montrées dans la fréquence et l'amplitude des contractions cardiaques, mais nous pensons que nos expériences à ce sujet sont trop peu nombreuses pour qu'il soit de quelque intérêt de les rapporter ici.

L'ingestion du médicament a toujours été suivie, comme chez le lapin, d'un tremblement plus ou moins intense de tout le corps.

Avec de telles doses l'action du jaborandi dure en moyenne quatre heures, puis la salivation cesse, le chien sort de sa torpeur et revient peu à peu à l'état normal. Il est intéressant de

noter que nous avons obtenu ces effets après l'ingestion de 4,0 grammes de feuilles de jaborandi pulvérisées, administrées dans de la viande.

De plus fortes doses ont une action beaucoup plus intense et la mort survient après une injection intra-veineuse d'une infusion de 15,0 à 20,0 grammes de feuilles.

Chez une chienne de petite taille une injection intra-veineuse de 20,0/30,0 produisit instantanément des efforts de vomissements, une violente dyspnée accompagnée de convulsions. A la fin de l'injection la respiration avait cessé et les battements du cœur n'étaient plus perceptibles; la respiration artificielle resta sans résultat.

Chez un deuxième chien, de taille moyenne, l'injection de 10 c.m. cub. d'une infusion évaporée correspondant à 12,0 grammes de jaborandi produisit de suite de violents vomissements avec dyspnée et ralentissement considérable des battements du cœur qui de 120 tombèrent à 48. Cinq minutes après une deuxième injection d'une quantité égale exagéra ces phénomènes. Les battements ne sont plus que de 28, la dyspnée est très forte; après quelques minutes les contractions cardiaques deviennent un peu plus fréquentes, 36 puis 40, la dyspnée cesse, mais le chien peut à peine se tenir sur ses pattes et retombe presque aussitôt lourdement à terre, il est agité d'un tremblement très prononcé et semble sous l'influence d'une narcotisation assez profonde. La respiration est fréquente, 68; la salivation insinifante, il y a une légère hypersécrétion de larmes, une heure après vomissement de mucosités colorées en rouge, de réaction légèrement acide (le chien est à jeun depuis 24 heures). Le pouls est redevenu un peu plus lent, 32. Une nouvelle injection sous-cutanée de 5,0 grammes d'infusion amène après 15 minutes de nouveaux vomissements, le pouls se ralentit, 24; la respiration reste fréquente. 35 minutes après apparaissent des mouvements convulsifs passagers et faibles, la respiration s'accélère et devient stertoreuse. Les convulsions se montrent de temps à autre avec un léger opisthotonos, peu à peu la respiration devient plus profonde et plus lente, les battements du cœur tombent à 16 par minute. Sous l'influence de la respiration artificielle l'action du cœur s'accélère, 10-12 battements pendant quelques minutes, puis cesse complètement.

A l'autopsie nous trouvons dans les deux cas le cœur arrêté

en diastole, les intestins et la vessie fortement contractés. Chez le second la muqueuse de tout le tractus intestinal, mais particulièrement du duodénum, est le siège d'une hyperémie très intense allant par places presque jusqu'à la formation d'ecchymoses, l'intestin contient une bouillie rougeâtre.

Chez un troisième chien, de plus grande taille, l'injection intra-veineuse de 20,0/30,0 grammes produisit immédiatement une hypersécrétion salivaire et lacrymale, accompagnée de violents efforts de vomissement, puis, peu après, des convulsions avec un opisthotonos marqué et une forte dyspnée. Les battements du cœur de 128 tombent à 40, les pupilles sont alternativement dilatées et rétrécies, l'urine s'écoule abondamment. Une injection intraveineuse de 0,002 de sulfate d'atropine prévient une mort imminente, les battements du cœur deviennent rapides, 200; les pupilles rétrécies se dilatent, les convulsions cessent, la respiration devient régulière, un peu fréquente, la salivation disparaît au bout d'un instant et le chien présente à peine quelques traces de la terrible crise qui vient de l'agiter.

Semblables à ces phénomènes d'intoxication sont ceux que nous avons observé chez deux chats à peu près d'égale taille auxquels nous avons fait une injection dans la jugulaire externe, au premier de 10,0/20,0, au seconde de 6,0/10,0 grammes.

Le premier, agité de très fortes convulsions, présentait une très forte dyspnée empêchant d'entendre les bruits du cœur et mourut pendant le temps que dura l'injection.

Chez le second une forte dyspnée apparut pendant l'injection, des mouvements convulsifs agitent l'animal attaché sur la planche d'opération, la bouche est couverte d'écume, il y a en outre une hypersécrétion lacrymale. Les battements de 200 tombent à 160 puis 100. La respiration devient de plus en plus pénible, les convulsions continuent, peu à peu les mouvements respiratoires cessent, les battements du cœur diminuent de fréquence et le chat meurt 5 minutes après l'injection.

Nous trouvons chez les deux le cœur arrêté en diastole, chez l'un d'eux une injection d'atropine dans le ventricule droit ne tarde pas à produire des contractions très distinctes qui ramènent le cœur à l'état de systole plus ou moins complète. Les intestins sont remarquablement contractés, ainsi que la vessie. Le foie et les reins sont gorgés de sang, les pupilles plutôt dilatées.

Il n'était pas sans intérêt de déterminer l'action du *jaborandi*

sur la sécrétion des glandes intestinales. M. Vulpian a observé, chez des chiens curarisés, soumis à la respiration artificielle, chez lesquels des canules ont été introduites dans le canal cholédoque, dans le canal de Wirsung et dans l'urètre, une hyper-sécrétion de ces glandes, ainsi que des glandes gastriques. Une injection d'atropine a diminué ou empêché cette hypersécrétion (*Gaz. hebdom.* n° 12, du 19 mars 1875).

Quelques expériences sur un chien auquel nous avons pratiqué une fistule gastrique permanente, nous ont donné les résultats suivants :

L'animal est à jeun depuis 24 heures, la muqueuse stomacale est d'un rouge pâle, avec réaction neutre ou très faiblement acide. Deux injections sous-cutanées de 5,0 grammes une première fois et de 4,0 la seconde, produisent après 5 minutes de nombreux mouvements de déglutition à la suite desquels la salive arrive à la canule. Dix minutes après, la muqueuse stomacale est plus rouge, présente une réaction fortement acide et sécrète une assez grande quantité d'un liquide clair, de même réaction. Après 20 minutes apparaissent des vomissements, précédés de l'expulsion par la canule d'un liquide brunâtre, semblable à de la bile. Après cela l'animal ne fait plus que de rares mouvements de déglutition et laisse la salive s'écouler de la bouche, la muqueuse de l'estomac continue à présenter une réaction fortement acide. Une injection sous-cutanée de 0,002 d'atropine amène dans les deux cas, après quelques minutes, un arrêt de la salivation et la réaction de la muqueuse stomacale devient neutre ou légèrement alcaline.

Cette sécrétion du suc gastrique n'est pas le résultat d'une action réflexe produite par le contact de la salive avalée, car après une injection intraveineuse de 4,0 grammes les mêmes phénomènes se reproduisirent, quoique le chien ne fit aucun mouvement de déglutition et que toute la salive s'écoulât de la gueule.

Il nous est malheureusement impossible de fournir des renseignements sur l'influence du médicament sur la sécrétion biliaire chez le chien. Chez un de ces animaux, auquel nous avons pratiqué une fistule biliaire permanente par les procédés ordinaires avec excision du canal cholédoque, nous avons vu la fistule se fermer au moment où nous allions entreprendre nos expériences.

Quelques essais sur l'influence du jaborandi sur la sécrétion biliaire chez le lapin nous ont conduit à des résultats opposés à ceux de M. Vulpian.

Chez des lapins, solidement fixés à la planche d'opération et non curarisés, nous avons pratiqué la ligature du canal cholédoque et introduit dans la vésicule biliaire une canule de verre à laquelle était adaptée, par un tuyau de caoutchouc, un tube finement effilé d'où la bile s'écoulait de telle façon qu'il était facile de compter les gouttes et de les recueillir. Après avoir rassemblé la bile écoulée, par exemple, pendant une demi-heure, une infusion de jaborandi de 2,0-3,0/30,0 était poussée dans la jugulaire externe et la bile écoulée pendant la demi-heure suivante tombait dans un second verre; en même temps les gouttes qui tombaient étaient comptées avant et après l'injection.

Dans une première expérience nous avons recueilli pendant 53 minutes avant l'injection 3,35 c.m. cub. de bile; pendant les premières 53 minutes qui ont suivi celle-ci seulement 2,25 c.m. cub. et ensuite pendant un espace de temps égal 2,05 c.m. cub. Avant l'injection il tombait 7 gouttes à la minute, après il n'en tombait plus que 5 et 4.

Dans une deuxième expérience la quantité de bile recueillie pendant 28 minutes avant l'injection était de 1,25 c.m. cub. Dans les premières 28 minutes qui l'ont suivie seulement 0,20 c.m. cub.; dans les 28 minutes suivantes la même quantité et enfin dans un quatrième verre, pendant le même temps, 0,15 c.m. cub.

Une troisième fois, quoique l'autopsie du lapin constatât que le canal cholédoque était bien lié et la canule parfaitement adaptée à la vésicule, le niveau de la bile resta immobile dans la canule et l'injection de jaborandi ne produisit aucun changement.

Enfin, dans un quatrième essai, le nombre des gouttes était de 8-10 en une minute avant l'injection et la quantité recueillie pendant une demi-heure se montait à 2 c.m. cub. Après une première injection de 1,0/15,0 le nombre des gouttes diminua à peine et la quantité de bile recueillie pendant la demi-heure suivante fut de 1,90 c.m. cub. Après une seconde injection de 1 gr., le nombre des gouttes devint 5 et 4 et nous recueillîmes pendant la demi-heure suivante 1,0 c.m. cub. et ensuite seulement 0,65 pendant un temps égal.

Si ces expériences ne sont pas à l'abri de quelques causes d'erreur inévitables, elles nous paraissent cependant établir que chez le lapin la sécrétion biliaire n'est pas exagérée par l'action du jaborandi; peut-être est-elle même diminuée.

L'effet du jaborandi sur les grenouilles n'est marqué que si l'on se sert d'une infusion concentrée. Une injection sous-cutanée de 1 c.m. cub. correspondant à 1,5 grammes de jaborandi, produit au bout d'un temps variable de la difficulté des mouvements. La grenouille cherche encore à se dérober aux piqûres, mais elle ne le fait que difficilement et en se traînant sur le ventre. Les mouvements après environ trois quarts d'heure deviennent impossibles, la grenouille ne réagit plus. En l'ouvrant on trouve le cœur arrêté en diastole. Vulpian (*Gaz. hebdom.* n° 15, du 9 avril 1875) a observé le premier qu'une solution d'atropine ne tarde pas à ramener les contractions cardiaques.

Les expériences suivantes nous font penser que le jaborandi agit d'une manière excitante sur les centres modérateurs intracardiaques, tandis que l'atropine les paralyse.

Chez deux grenouilles empoisonnées par le jaborandi nous excisons les cœurs arrêtés en diastole, et nous plaçons l'un dans l'eau et l'autre dans une solution parfaitement neutre de sulfate d'atropine 0,01/10. Le premier resta parfaitement immobile, tandis que le second recommença à battre après environ 5-10 minutes de séjour dans la solution.

Nous excisons ensuite les cœurs de deux grenouilles vivantes, mettons l'un dans une infusion de jaborandi et l'autre dans de l'eau. Le premier cessa de battre après 16-20 minutes, tandis que le second continua à se contracter pendant 1 heure et demie.

Enfin, deux cœurs excisés sont immergés dans une infusion de la plante et cessent de battre après 15-20 minutes. L'un d'eux est placé ensuite dans une solution d'atropine et les battements ne tardent pas à réapparaître en devenant parfaitement réguliers, tandis que le deuxième, placé dans de l'eau, reste parfaitement immobile. Ces expériences, plusieurs fois répétées, nous ont toujours donné les mêmes résultats.

CONCLUSION

Après ces expériences, que la difficulté actuelle de se procurer du jaborandi ne nous permet pas de poursuivre, nous n'avons pas la prétention de vouloir donner une explication rationnelle de l'action physiologique de ce médicament, nous ne pouvons cependant pas négliger d'attirer l'attention sur l'analogie d'action, signalée déjà par Vulpian à propos de l'action du jaborandi sur le cœur de la grenouille, qui existe entre cette plante et la muscarine.

Si nous comparons en effet l'action de l'une et l'autre, nous voyons que les lapins possèdent vis-à-vis des deux substances une immunité relative. Chez eux des doses capables de tuer presque instantanément un chien ont été suivies de symptômes peu intenses. Chez les chats, le jaborandi a produit, comme la muscarine (Hermann, *Lehrbuch der experimentellen Toxicologie*, page 344), une intoxication très prompte à des doses relativement petites.

Comme ceux de la muscarine nous avons vu les phénomènes de l'empoisonnement par le jaborandi consister en une hypersécrétion salivaire et lacrymale, vomissements, excrétions d'urine et de fèces, dans quelques cas rétrécissement passager de la pupille, ralentissement du pouls, dyspnée, difficulté des mouvements et mort précédée de convulsions ordinairement faibles. L'action similaire de ces deux poisons est encore plus prononcée chez la grenouille et l'antagonisme de l'atropine qui, à de faibles doses, suffit pour faire disparaître tous les symptômes d'empoisonnement est commune aux deux substances.

Enfin la salivation continue après la section des nerfs de la glande (Carville, *Gaz. hebdom.*, n° 52 du 25 décembre 1874); nous avons aussi constaté un état tétanique de l'intestin et de la vessie, en un mot tous les phénomènes observés tendent à rendre cette analogie plus frappante. Les recherches plus complètes que permettra l'importation d'une plus grande quantité de la plante et peut-être la préparation de la pilocarpine permettront peut-être de poursuivre cette analogie.

Quant à la valeur thérapeutique de ce nouveau médicament,

de plus nombreuses expériences sont nécessaires pour l'apprécier. Nous pensons cependant qu'elle est malheureusement bien moins importante que l'avaient fait espérer les rapports de Gubler et Riegel. Nous avons vu que les effets secondaires qui accompagnent son administration nuiront à son emploi prolongé et nos expériences sur les animaux démontrent que ce médicament n'est pas sans danger et qu'une certaine dose ne peut être dépassée impunément.

Enfin l'action sudorifique du jaborandi, qui l'avait fait accueillir partout avec tant d'enthousiasme, nous paraît loin d'être aussi considérable que les premiers expérimentateurs ne l'avaient vue.

La valeur thérapeutique du jaborandi n'étant pas encore suffisamment éprouvée, il serait téméraire de vouloir déjà établir les indications de son emploi.

Les succès obtenus dans des cas de rhumatisme articulaire aigu et de goutte par Dujardin-Baumetz (*Gaz. hebdom.* du 25 décembre 1874, n° 52), Gubler et Ferréol (*Journal de thérapeutique* n° 2, 1875) ont besoin d'être confirmés par une plus longue expérience. Il en est de même de la résorption d'exsudats pleurétiques et de la diminution de l'œdème et de l'ascite chez les albuminuriques obtenus par les expérimentateurs précédents et par Créquy (*Gaz. hebdom.* n° 14 du 2 mai 1875.)

D'après nos observations le jaborandi n'a produit aucun effet appréciable sur la limite des exsudats dans deux cas de pleurésie séreuse, ainsi que sur l'œdème et l'ascite de néphritiques; dans un seul cas nous avons vu le lendemain de l'administration une diminution passagère de l'œdème.

Signalons, enfin, l'observation du major Czernicki (*Gaz. hebdom.* n° 14 du 2 avril 1875) qui dans un cas d'orchite métastatique après les oreillons a vu disparaître le gonflement du testicule sous l'influence de l'administration du jaborandi, ayant produit une abondante salivation.



